

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-508078
(P2001-508078A)

(43) 公表日 平成13年6月19日 (2001.6.19)

| (51) Int.Cl. | 識別記号 | F I | テマコード (参考) |
|-----------------------------------|-------|----------------|------------|
| C 0 7 D 237/32 | | C 0 7 D 237/32 | |
| A 6 1 K 31/502 | | A 6 1 K 31/502 | |
| A 6 1 P 11/00 | | A 6 1 P 11/00 | |
| | 11/02 | 11/02 | |
| | 11/06 | 11/06 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 85 頁) 最終頁に続く | | | |

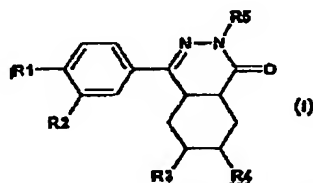
(21) 出願番号 特願平10-533635
(86) (22) 出願日 平成10年1月12日 (1998.1.12)
(85) 翻訳文提出日 平成11年7月14日 (1999.7.14)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 0 1 2 4
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 3 1 6 7 4
(87) 国際公開日 平成10年7月23日 (1998.7.23)
(31) 優先権主張番号 9 7 1 0 0 4 8 8 . 2
(32) 優先日 平成9年1月15日 (1997.1.15)
(33) 優先権主張国 ヨーロッパ特許庁 (E P)

(71) 出願人 ビイク グルデン ロンベルク ヒエーミ
ツシエ ファブリーク ゲゼルシャフト
ミット ベシユレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
ーグルデナーシュトゥラーセ 2
(72) 発明者 マルガレータ ヴァン デア メイ
オランダ国 ウェーバー レインスブルク
フフブラート 59
(72) 発明者 イヴォンヌ ヨハンナ ヴァン デア ラ
ーン
オランダ国 アーエー レイツヒェンダム
ニーウストラート 44
(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フタラジノン

(57) 【要約】

式 (I) :

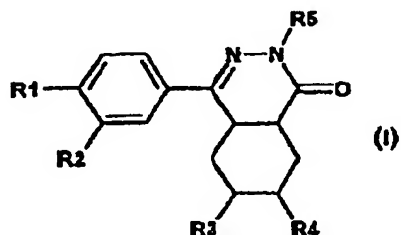


【式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、発明の詳細な説明中に記載した意味を有する】で示される化合物は、新規の有効な気管支治療薬である。

(2)

【特許請求の範囲】

1. 式 I :



〔式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ を表すが、この場合、

R^6 は、水素(H)、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3 \sim C_4$ -アル

ケニル基、 $C_7 \sim C_{10}$ -ポリシクロアルキル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、インダニル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチアピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子

、カルボキシル、カルボキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、テトラゾル-5-イル、2-(C₁~C₄-アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジル-テトラゾル-5-イルであり、

R⁶²は、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R⁷は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ニトロキシ(-O-NO₂)基、カルボキシル基、カルボキシフェニルオキシ基、フェノキシ基、C₁~C₄-アルコキシ基、C₃~C₇-シクロアルコキシ基、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ基、C₁~C₄-アルキルカルボニル基、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ基、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ基、C₁~C₄-アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又はR⁷¹及び/又はR⁷²で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R⁷¹は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコキシカルボニルであり、

R⁷²は、C₁~C₄-アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又はC₁~C₄-アルコキシカルボニルであり、

R⁸は、置換されていないか又はR⁸¹及び/又はR⁸²で置換されたフェニル基、ナフチル基、フェナントレニル基又はアントラセニル基であり、この場合、

R⁸¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、シアノ、C₁~C₄-アルキル、C₁~

C₄-アルコキシ、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R⁸²は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R⁹は、C₆H_{2q}-フェニルであり、

A_rは、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル

基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、N-ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、2-(C₁~C₄-アルキル)-チアゾール-4-イル基であるか又はR¹⁰及び/又はR¹¹によって置換されたフェニル基であり、この場合、

R¹⁰は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁~C₄-アルコキシ、カルボキシル、カルボキシー-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル又はモノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニルであり、

R¹¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1～4の整数であり、

p は、1～6の整数であり、

q は、0～2の整数である]

で示される化合物及び前記化合物の塩。

2. R^1 が、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1\sim C_4$ -アルコキシであり、

R^2 は、 $C_1\sim C_8$ -アルコキシ、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメトキシであるか又はフッ素で完全にか又は部分的に置換されている $C_1\sim C_4$ -アルコキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素(H)、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_{10}$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3\sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3\sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^{62} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基

、ニトロ基、カルボキシル基、フェノキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボ

ニル基、モノーC₁～C₄ーアルキルアミノカルボニル基又はジーC₁～C₄ーアルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノーC₁～C₄ーアルキルアミノ基又はジーC₁～C₄ーアルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又はR⁷¹及び／又はR⁷²で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R⁷¹は、ヒドロキシル、C₁～C₄ーアルキル、C₁～C₄ーヒドロキシアルキル又はC₁～C₄ーアルコキシカルボニルであり、

R⁷²は、C₁～C₄ーアルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又はC₁～C₄ーアルコキシカルボニルであり、

R⁸は、置換されていないか又はR⁸¹及び／又はR⁸²で置換されたフェニル、ナフチル、フェナントレニル又はアントラセニルであり、この場合、

R⁸¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、シアノ、C₁～C₄ーアルキル、C₁～C₄ーアルコキシ、カル

ボキシル、アミノカルボニル、モノーC₁～C₄ーアルキルアミノカルボニル又はジーC₁～C₄ーアルキルアミノカルボニル、C₁～C₄ーアルキルカルボニルオキシ、C₁～C₄ーアルコキシカルボニル、アミノ、モノーC₁～C₄ーアルキルアミノ又はジーC₁～C₄ーアルキルアミノ、C₁～C₄ーアルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁～C₄ーアルコキシであり、

R⁸²は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁～C₄ーアルキル、C₁～C₄ーアルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁～C₄ーアルコキシであり、

R⁹は、-C_qH_{2q}-フェニルであり、

A_rは、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンソトリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル

基、2-(C₁~C₄-アルキル)-チアゾル-4-イル基であるか又はR¹⁰及び/又はR¹¹で置換されたフェニル基であり、この場合、

R¹⁰は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁~C₄-アルコキシ、カルボキシル、カルボキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル又はモノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニルであり、

R¹¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコキシであり、

mは、1~8の整数であり、

nは、1~4の整数であり、

pは、1~4の整数であり、

qは、0~2の整数である、請求項1に記載の式Iの化合物及び前記化合物の塩。

3. R¹が、フッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシ又はC₁~C₂-アルコキシであり、

R²は、フッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ又はC₁~C₂-アルコキシであり、

R³及びR⁴は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R⁵は、R⁶、-C_mH_{2m}-R⁷、-C_nH_{2n}-C(O)R⁸、-CH(R⁹)₂又は-C_pH_{2p}-Arを表すが、この場合、

R⁶は、水素、C₁~C₈-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₃~C₇-シクロアルキルメチル基、C₃~C₇-アルケニル基、C₃~C₇-アルキニル

基、フェニル-C₃~C₄-アルケニル基、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ナフチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又はR⁶¹及び/又はR⁶²で置換されたフェニル基であり、この場合、

R⁶¹は、C₁~C₂-アルキル、C₁~C₂-アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホ

ンアミド、テトラゾル-5-イル、2-(C₁~C₄-アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イルであり、

R⁶²は、C₁~C₂-アルキル、C₁~C₂-アルコキシ、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R⁷は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロキシ(-O-NO₂)基、フェノキシ基、カルボキシフェニルオキシ基、C₁~C₄-アルコキシ基、C₁~C₄-アルキルカルボニル基、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ基、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ基、C₁~C₄-アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又はR⁷¹及び/又はR⁷²で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R⁷¹は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-ヒドロキシアルキル又はC₁~C₄-アルコキシカルボニルであり、

R⁷²は、C₁~C₄-アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又はC₁~C₄-アルコキシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} 及び／又は R^{82} で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R^{81} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は部分的に置換されている $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^{82} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

A_r は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、 N -ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、 $2-(C_1 \sim C_2\text{-アルキル})$ -チアゾル-4-イル基又は R^{10} 及び／又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{11} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1～4の整数であり、

p は、1～6の整数であり、

q は、0～1の整数である、請求項1に記載の式Iの化合物及び前記化合物の塩。

4. R^1 が、メトキシ、エトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ又は $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、 $C_3\sim C_4$ -アルキニル基、フェニル- $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、アダマンチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、 N -メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか、又は置換さ

れていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_2$ -アルキル、 $C_1\sim C_2$ -アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、アミノ、アミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、2-($C_1\sim C_2$ -アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イルであり、

R^{62} は、 $C_1\sim C_2$ -アルキル又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロキシ($-O-NO_2$)基、フェノキシ基、カルボキシフェニルオキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ヒドロキシルアルキル又は $C_1\sim C_4$ -アル

コキシカルボニルであり、

R^{72} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R^{81} は、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

A_r は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、 N -ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、 $2-(C_1 \sim C_2\text{-アルキル})$ -チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシ- $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコシカルボニルであり、

R^{11} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1～6の整数であり、

p は、1又は2であり、

q は、0又は1である、請求項1に記載の式Iの化合物及び前記化合物の塩。

5. R^1 が、メトキシ又はエトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-A_r$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、アリル基、2-プロピニル基、フェニル-とラン

スープロプー１－エン－３－イル基、アダマンチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、N－メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又はR⁶¹で置換されたフェニル基であり、この場合、

R⁶¹は、C₁～C₄－アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシメチル、ヒドロキシ－C₁～C₂－アルキル、アミノ、アミノスルホ

ニル、４－メチルフェニルスルホンアミド、２－エチルテトラゾル－５－イル又は２－ベンジルテトラゾル－５－イルであり、

R⁷は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、カルボキシル、ニトロキシ（－O－NO₂）、フェノキシ、カルボキシフェニルオキシ、C₁～C₄－アルコキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニル、１－ピペリジル又はN－メチル－４－ピペリジルであり、

R⁸は、フェニル、２－メトキシフェニル、－４－クロロフェニル又は２－ナフチルであり、

R⁹は、－C_qH_{2q}－フェニルであり、

A_rは、置換されていないフェニル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、N－ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、２－メチル－チアゾル－４－イル基であるか又はR¹⁰及び／又はR¹¹で置換されたフェニル基であり、この場合、

R¹⁰は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、メトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルであり、

R¹¹は、メトキシであり、

mは、１～８の整数であり、

nは、１であり、

pは、１～６の整数であり、

qは、０である、請求項１に記載の式Ⅰの化合物及び前記化合物の塩。

６．R¹が、メトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合

R^6 は、 $C_3 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_5 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、アダマンチル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} で置換されたフェニル基であり、この場合

R^{61} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシメチル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_2$ -アルキル、アミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、2-エチルテトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イルであり、

R^8 は、フェニル又は2-ナフチルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ベンズイミ

ダゾリル基、N-ベンゾスクシンイミジル基、インダゾリル基であるか又は R^{10} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチル又はカルボキシルであり、

n は、1であり、

p は、1～6の整数である、請求項1に記載の式Iの化合物及び前記化合物の塩。

7. R^1 が、メトキシ又はエトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は
 $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロ
 アルキルメチル、アリル、2-プロピニル、フェニル又はフェニルートランス-
 プロプ-1-エン-3-イルであり、

R^7 は、ヒドロキシル、カルボキシル又はフェノキシであり、

R^8 は、フェニル、2-メトキシフェニル、4-クロロフェニル又は2-ナフ
 チルであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、
 2-メチルチアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換され
 たフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、メトキシ、トリフルオロメチル、カル
 ボキシル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルであり、

R^{11} は、メトキシであり、

m は、1～6の整数であり、

n は、1であり、

p は、1又は2であり、

q は、0である、請求項1に記載の化合物及び前記化合物の塩。

8. 請求項1に記載の1種又はそれ以上の化合物と、通常の製薬学的助剤及び/
 又は担持剤を含有する医薬品。

9. 疾病に治療に使用するための請求項1に記載の化合物。

10. 気道疾患の治療用の医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物の使用

。

【発明の詳細な説明】

フタラジノン

発明の適用分野

本発明は、製薬工業において医薬品の製造に使用されている新規フタラジノンに関するものである。

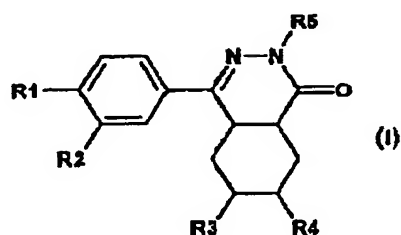
公知技術の背景

国際公開番号WO 91/12251号には、気管支拡張特性及びトロンボキサンA₂シンセターゼ抑制特性を有するフタラジノンが記載されている。国際公開番号WO 94/12461号には、選択性PDE 4抑制剤としての3-アリール-ピリダジン-6-オン誘導体が記載されている。

本発明の説明

以下に詳細に記載されているフタラジノンが、驚異的かつ特に有利な性質を有していることが見いだされた。

従って、本発明は、式 I :



〔式中、

R¹は、C₁~C₄-アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R²は、C₁~C₈-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R³及びR⁴は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R⁵は、R⁶、-C_mH_{2m}-R⁷、-C_nH_{2n}-C(O)R⁸、-CH(R⁹)₂又は-

$C_pH_{2p}-Ar$ を表すが、この場合、

R^{61} は、水素(H)、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_{10}$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3\sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3\sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、 $C_7\sim C_{10}$ -ポリシクロアルキル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シ

ンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、インダニル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチアピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシ- $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ- $C_1\sim C_4$ -アルキル、アミノ、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノスルホニル又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、テトラゾル-5-イル、2-($C_1\sim C_4$ -アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジル-テトラゾル-5-イルであり、

R^{62} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ニトロキシ(-O-NO₂)基、カルボ

キシル基、カルボキシフェニルオキシ基、フェノキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基、 C_1

～C₄‑アルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₄‑アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ‑C₁～C₄‑アルキルアミノカルボニル基又はジ‑C₁～C₄‑アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ‑C₁～C₄‑アルキルアミノ基又はジ‑C₁～C₄‑アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又はR⁷¹及び／又はR⁷²で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R⁷¹は、ヒドロキシル、C₁～C₄‑アルキル、ヒドロキシ‑C₁～C₄‑アルキル又はC₁～C₄‑アルコキシカルボニルであり、

R⁷²は、C₁～C₄‑アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又はC₁～C₄‑アルコキシカルボニルであり、

R⁸は、置換されていないか又はR⁸¹及び／又はR⁸²で置換されたフェニル基、ナフチル基、フェナントレニル基又はアントラセニル基であり、この場合、

R⁸¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、シアノ、C₁～C₄‑アルキル、C₁～C₄‑アルコキシ、カルボ

キシル、アミノカルボニル、モノ‑C₁～C₄‑アルキルアミノカルボニル又はジ‑C₁～C₄‑アルキルアミノカルボニル、C₁～C₄‑アルキルカルボニルオキシ、C₁～C₄‑アルコキシカルボニル、アミノ、モノ‑C₁～C₄‑アルキルアミノ又はジ‑C₁～C₄‑アルキルアミノ、C₁～C₄‑アルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁～C₄‑アルコキシであり、

R⁸²は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁～C₄‑アルキル、C₁～C₄‑アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁～C₄‑アルコキシであり、

R⁹は、C_qH_{2q}‑フェニルであり、

A_rは、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、N‑ベンゾスクシンイ

ミジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、2-(C₁~C₄-アルキル)-チアゾール-4-イル基であるか又はR¹⁰及び/又はR¹¹によって置換されたフェニル基であり、この場合、

R¹⁰は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁~C₄-アルコキシ、カルボキシル、カルボキシー-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル又はモノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニルであり、

R¹¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコキシであり、

mは、1~8の整数であり、

nは、1~4の整数であり、

pは、1~6の整数であり、

qは、0~2の整数である]

で示される化合物及び前記化合物の塩に関するものである。

本発明の1つの実施態様(実施態様a)は、

R¹が、C₁~C₄-アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R²は、C₁~C₈-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシであ

るか又はフッ素で完全にか又は部分的に置換されているC₁~C₄-アルコキシであり、

R³及びR⁴は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素(H)、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_{10}$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3\sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3\sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^{62} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、フェノキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルコキシ基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、

アミノカルボニル基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ヒドロキシアアルキル又は $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{72} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又は $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} 及び/又は R^{82} で置換されたフェニル、ナフチル、フェナントレニル又はアントラセニルであり、この場合、

R^{81} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルア

ミノカルボニル又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボ

ニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^{82} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

A_r は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、イソキノリル基、キノリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、2-($C_1 \sim C_4$ -アルキル)-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル

アミノ、アミノカルボニル又はモノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニルであり、

R^{11} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

m は、1~8の整数であり、

n は、1～4の整数であり、

p は、1～4の整数であり、

q は、0～2の整数である式1の化合物及び前記化合物の塩である。

$C_1 \sim C_8$ -アルキルは、炭素原子1～8個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基である。これらの例は、オクチル基、ヘプチル基、イソヘプチル（5-メチルヘキシル）基、ヘキシル基、イソヘキシル（4-メチルペンチル）基、ネオヘキシル（3, 3-ジメチルブチル）基、ネオペンチル（2, 2-ジメチルプロピル）基、ペンチル基、イソペンチル（3-メチルブチル）基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基及びメチル基である。

$C_1 \sim C_4$ -アルキルは、炭素原子1～4個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基である。これらの例は、ブチル基、イソブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基及び

メチル基である。

$C_1 \sim C_4$ -アルコキシは、酸素原子以外に、炭素原子1～4個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を有する基である。この場合に挙げることができる炭素原子1～4個を有するアルコキシ基は、例えばブトキシ基、イソブトキシ基、第二ブトキシ基、第三ブトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、エトキシ基及びメトキシ基である。

フッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシは、例えば2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ基、ペルフルオロエトキシ基、1, 2, 2-トリフルオロエトキシ基及び特に1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びジフルオロメトキシ基である。

$C_1 \sim C_8$ -アルコキシは、酸素原子以外に、炭素原子1～8個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を有する基である。この場合に挙げることができる炭素原子1～8個を有するアルコキシ基は、例えばオクチルオキシ基、ヘプチルオキシ基、イソヘプチルオキシ（5-メチルヘキシルオキシ）基、ヘキシルオキシ

基、イソヘキシルオキシ（4-メチルペンチルオキシ）基、ネオヘキシルオキシ（3, 3-ジメチルブトキシ）基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ（3-メチルブトキシ）基、ネオペンチルオキシ（2, 2

-ジメチルプロポキシ）基、ブトキシ基、イソブトキシ基、第二ブトキシ基、第三ブトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、エトキシ基及びメトキシ基である。

C₃~C₇-シクロアルコキシとは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ又はシクロヘプチルオキシのことであり、これらのうちでシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

C₃~C₇-シクロアルキルメトキシとは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ又はシクロヘプチルメトキシのことであり、これらのうちでシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチルメトキシが有利である。

C₃~C₇-シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルのことである。

C₃~C₇-シクロアルキルメチルとは、上記のC₃~C₇-シクロアルキル基の1つで置換されているメチル基のことである。挙げることができる例は、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基及びシクロヘキシルメチル基である。

C₃~C₇-アルケニルは、炭素原子3~7個を有す

る直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基である。有利な例は、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-プロペニル基及び2-プロペニル（アリル）基である。

C₃~C₇-アルキニルは、炭素原子3~7個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基である。有利な例は、2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基及び2-プロピニル（プロパルギル）基である。

C₇~C₁₀-ポリシクロアルキルとは、C₇~C₁₀-ビスシクロアルキル基又はC

7~C₁₀-トリシクロアルキル基、例えばボルニル、ノルボルニル又はアダマンチルのことである。

フェニル-C₃~C₄-アルケニル基は、例えばフェニルプロプ-1-エン-3-イル基である。

本発明の意味でのハロゲン原子は、臭素、塩素及びフッ素である。

C₁~C₄-アルキルカルボニルは、前記のC₁~C₄-アルキル基の1個が結合しているカルボニル基である。1つの例は、アセチル (CH₃C(O)-) 基である。

C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ基は、酸素原子以外に、上記のC₁~C₄-アルキルカルボニル基の1つを有している。1つの例は、アセトキシ (CH₃C(O)-O-) 基である。

C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ基は、例えば

アセトアミド (-NH-C(O)-CH₃) 基である。

C₁~C₄-アルコキシカルボニルは、前記のC₁~C₄-アルコキシ基の1つが結合しているカルボニルである。これらの例は、エトキシカルボニル (CH₃CH₂O-C(O)-) 及びメトキシカルボニル (CH₃O-C(O)-) である。

モノ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノカルボニル基は、例えばメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基及びジエチルアミノカルボニル基である。

モノ-C₁~C₄-アルキルアミノ基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ基は、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基である。

モノ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニル又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノスルホニルとは、上記のモノ-C₁~C₄-アルキルアミノ基又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ基の1つが結合しているスルホニル基のことである。挙げることのできる例は、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基及びエチルアミノスルホニル基である。

ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキルとは、ヒドロキシルで置換されている上記のC₁~C₄-アルキルの1つのことである。挙げることのできる例は、ヒドロキシ

メチル基、2-ヒドロキシエチル基又は3-ヒドロキ

シプロピル基である。

カルボキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル基は、例えばカルボキシ ($-CH_2COOH$) 基及びカルボキシエチル ($-CH_2CH_2COOH$) 基である。

基- C_mH_{2m} 、- C_nH_{2n} 、- C_pH_{2p} 及び- C_qH_{2q} は、直鎖状又は分枝鎖状の基であってもよい。- C_pH_{2p} 基について挙げることができる例は、オクチレン基、ヘプチレン基、イソヘプチレン (2-メチルヘキシレン) 基、ヘキシレン基、イソヘキシレン (2-メチルペンチレン) 基、ネオヘキシレン (2, 2-ジメチルブチレン) 基、ブチレン基、イソブチレン基、第二ブチレン基、第三ブチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、エチレン基、1-メチルメチレン基及びメチレン基である。

- C_mH_{2m} 基について挙げることができる例は、ブチレン基、イソブチレン基、第二ブチレン基、第三ブチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、エチレン基、1-メチルメチレン基及びメチレン基である。

- C_qH_{2q} 基について挙げることができる例は、エチレン基、1-メチルメチレン基及びメチレン基である。基- C_qH_{2q} は、 q が0 (ゼロ) である場合には共有結合を表す。

- $C_pH_{2p}-Ar$ として定義された置換基のグループの成分 (Ar) であり、かつ基- NH (イミノ)

を有するアザー複素環、例えばピロール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール又はベンゾスクシンイミドは、有利にこれらのイミノ-窒素を介して上記により定義した- C_pH_{2p} 基に結合している。

式 I の化合物の適当な塩は、全ての酸付加塩又は塩基を有する全ての塩である。特に、調剤中で通常使用される無機及び有機の酸又は塩基との生理学的に認容性の塩が挙げられる。これらの適当なものは、一方では、例えば塩酸、臭化水素酸、磷酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラ

ウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、蔞酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のような酸との水溶性及び水不溶性の酸付加塩であるが、この場合、これらの酸は、一塩基酸に関するものであるのか又は多塩基酸に関するものであるのかに応じて、及びどの塩が望ましいかに応じて、当モル量比又は異なる量比で塩調剤中で使用されている。

他方で、塩基との塩も、置換基に応じて適している。塩基との塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタニウム塩、アンモニウム塩、メグ

ルミン塩又はグアニジン塩であるが、この場合にも、これらの塩基は、当モル量比又は異なる量比で塩調剤中で使用されている。

例えば工業的規模での本発明による化合物の調製の間のプロセス生成物として得ることができる薬理学的に非認容性の塩は、当業者に公知のプロセスによって薬理学的に認容性の塩に変えられる。

専門家の知識によれば、本発明の化合物並びにその塩は、例えば結晶形で単離される場合には、種々の量で溶剤を含有していてもよい。従って、本発明の範囲内には、全ての溶媒和物、特に式 I の化合物の全ての水和物並びに全ての溶媒和物及び特に式 I の化合物の塩の全ての水和物が含まれる。

強調すべき式 I の化合物は、

R^1 が、フッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^2 は、フッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ を表すが

、この場合、

R^{61} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3 \sim C_4$ -アルケニル基、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ナフチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノスルホニル又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、テトラゾル-5-イル、2-($C_1 \sim C_4$ -アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イルであり、

R^{62} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ

、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロキシ($-O-NO_2$)基、フェノキシ基、カルボキシフェニルオキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ヒドロキシアルキル又

はC₁~C₄-アルコシカルボニルであり、

R⁷²は、C₁~C₄-アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又はC₁~C₄-アルコシカルボニルであり、

R⁸は、置換されていないか又はR⁸¹及び/又はR⁸²で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R⁸¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁~C₄-ア

ルキル、C₁~C₄-アルコシ、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は部分的に置換されているC₁~C₂-アルコシであり、

R⁸²は、ハロゲン原子、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコシであり、

R⁹は、-C_qH_{2q}-フェニルであり、

A_rは、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、N-ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、2-(C₁~C₂-アルキル)-チアゾル-4-イル基又はR₁₀及び/又はR₁₁で置換されたフェニル基であり、この場合、

R¹⁰は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁~C₄-アルキル、トリフルオロメチル、C₁~C₄-アルコシ、カルボキシル、カルボキシーC₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~C₄-アルコシカルボニルであり、

R¹¹は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコシであり、

mは、1~8の整数であり、

nは、1~4の整数であり、

pは、1~6の整数であり、

qは、0~1の整数であるもの及び前記化合物の塩である。

強調すべき1つの実施態様aの式Iの化合物は、

R^1 が、フッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^2 は、フッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルケニル基、 $C_3 \sim C_7$ -アルキニル基、フェニル- $C_3 \sim C_4$ -アルケニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ又はハロゲン原子であり、

R^{62} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ニトロ又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、フェノキ

シ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ヒドロキシアルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{72} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} 及び/又は R^{82} で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R^{81} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノであるか又はフッ素で完全にか又は大部分が置換されている $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R^{82} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

A_r は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、2-($C_1 \sim C_2$ -アルキル)-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{11} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1～4の整数であり、

p は、1～4の整数であり、

q は、0～1の整数であるもの及び前記化合物の塩である。

特に強調すべき式 I の化合物は、

R^1 が、メトキシ、エトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ又は $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、 $C_3\sim C_4$ -アルキニル基、フェニル- $C_3\sim C_4$ -アルケニル基、アダマンチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_2$ -アルキル、 $C_1\sim C_2$ -アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、アミノ、アミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、2-($C_1\sim C_2$ -アルキル)テトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イル

であり、

R^{62} は、 $C_1\sim C_2$ -アルキル又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロキシ($-O-NO_2$)基、フェノキシ基、カルボキシフェニルオキシ基、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1\sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ヒドロキシアルキル又は $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{72} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又は $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R^{81} は、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

A_r は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、 N -ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、2-($C_1 \sim C_2$ -アルキル)-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシー- $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{11} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1～6の整数であり、

p は、1又は2であり、

q は、0又は1であるもの及び前記化合物の塩である。

特に強調すべき実施態様 a の式 I の化合物は、

R^1 が、メトキシ、エトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ジフルオロメトキシ又は $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-A_r$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、 $C_3 \sim C_4$ -アルケニル基、 $C_3 \sim C_4$ -アルキニル基、フェニル- $C_3 \sim C_4$ -アルケニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} 及び/又は R^{62} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ又はハロゲン原子であり、

R^{62} は、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル又はハロゲン原子であり、

R^7 は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、フェノキシ基、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、モノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基であるか又は置換されていないか又は R^{71} 及び/又は R^{72} で置換されたピペリジル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、この場合、

R^{71} は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ヒドロキシアリル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{72} は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、アミノカルボニル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルであり、

R^8 は、置換されていないか又は R^{81} で置換されたフェニル基又はナフチル基であり、この場合、

R^{81} は、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、チアゾリル基、2-($C_1 \sim C_2$ -アルキル)-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシー- $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシカルボニルであり、

R^{11} は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル又は $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

m は、1～6の整数であり、

n は、1又は2であり、

p は、1又は2であり、

q は、0又は1であるもの及び前記化合物の塩である。

式Iの有利な化合物は、

R^1 が、メトキシ又はエトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、アリル基、2-プロピニル基、フェニル-とランス-プロプ-1-エン-3-イル基、アダマンチル基、ピリジル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、N-メチルピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{61} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシメチル、ヒドロキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、アミノ、アミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、2-エチルテトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イルであり、

R^7 は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、カルボキシル

、ニトロキシ($-O-NO_2$)、フェノキシ、カルボキシフェニルオキシ、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニル、1-ピペリジル又はN-メチル-4-ピペリジルであり、 R^8 は、フェニル、2-メトキシフェニル、4-クロロフェニル又は2-ナフチルであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、N-ベンゾスクシンイミジル基、イミダゾリル基、2-メチル-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、メトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルであり、

R^{11} は、メトキシであり、

m は、1～8の整数であり、

n は、1であり、

p は、1～6の整数であり、

q は、0であるもの及び前記化合物の塩である。

実施態様 a の式 I の有利な化合物は、

R^1 が、メトキシ又はエトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ又はシクロペンチルオキ

シであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、水素、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル、アリル、2-プロピニル、フェニル又はフェニル-トランス-プロプ-1-エン-3-イルであり、

R^7 は、ヒドロキシル、カルボキシル、フェノキシ、 $C_1\sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニル、1-ピペリジル又はN-メチル-4-ピペリジルであり、

R^8 は、フェニル、2-メトキシフェニル、4-クロロフェニル又は2-ナフチルであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

Ar は、置換されていないフェニル、ピリジル、ベンゾトリアゾリル、2-メチル-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、メトキシ、トリフルオロメチル、カルボ

キシル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルであり、

R^{11} は、メトキシであり、

m は、1～6の整数であり、

n は、1であり、

p は、1又は2であり、

q は、0であるもの及び前記化合物の塩である。

式Iの特に有利な化合物は、

R^1 が、メトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、 $C_3\sim C_8$ -アルキル基、 $C_5\sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル基、アダマンチル基、キノキサリニル基、インダニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基であるか又は置換されていないか又は R^{61} で置換されたフェニル基であり、この場合、 R^{61} は、 $C_1\sim C_4$ -アルキル、ニトロ、ハロゲン原子、カルボキシル、カルボキシメチル、ヒドロキシ- $C_1\sim C_2$ -アルキル、アミノスルホニル、4-メチルフェニルスルホンアミド、2-エチルテトラゾル-5-イル又は2-ベンジルテトラゾル-5-イル

であり、

R^8 は、フェニル又は2-ナフチルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ベンズイミダゾリル基、 N -ベンゾクシンイミジル基、インダゾリル基であるか又は R^{10} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチル又はカルボキ

シルであり、

n は、1であり、

p は、1～6の整数であるもの及び前記化合物の塩である。

実施態様 a の式 I の特に有利な化合物は、

R^1 が、メトキシ又はエトキシであり、

R^2 は、メトキシ、エトキシ又はシクロペンチルオキシであり、

R^3 及び R^4 は、双方が水素であるか又は一緒になって付加的な結合を形成しており、

R^5 は、 R^6 、 $-C_mH_{2m}-R^7$ 、 $-C_nH_{2n}-C(O)R^8$ 、 $-CH(R^9)_2$ 又は $-C_pH_{2p}-Ar$ であり、この場合、

R^6 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3\sim C_7$ -シクロアルキルメチル、アリル、2-プロピニル、フェニル又はフェニルトランス-プロ-1-エン-3-イルであり、

R^7 は、ヒドロキシル、カルボキシル又はフェノキシ

であり、

R^8 は、フェニル、2-メトキシフェニル、4-クロロフェニル又は2-ナフチルであり、

R^9 は、 $-C_qH_{2q}$ -フェニルであり、

Ar は、置換されていないフェニル基、ピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、2-メチル-チアゾル-4-イル基であるか又は R^{10} 及び/又は R^{11} で置換されたフェニル基であり、この場合、

R^{10} は、ヒドロキシル、ハロゲン原子、メトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルであり、

R^{11} は、メトキシであり、

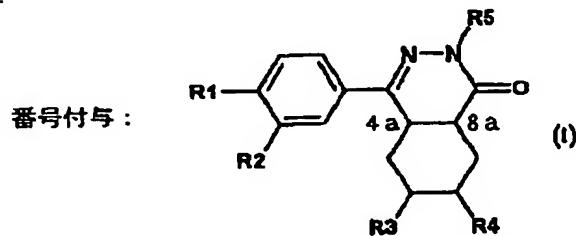
m は、1～6の整数であり、

n は、1であり、

p は、1又は2であり、

q は、0であるもの及び前記化合物の塩である。

式 I の化合物：



は、4 a 位及び 8 a 位にキラル中心を有するキラル化合物である。

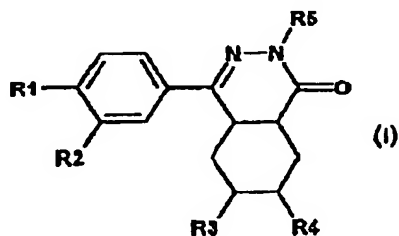
従って、本発明には、全ての想到し得る純粋なジア

ステレオマー及び純粋なエナンチオマー並びに割合に関わらず、ラセミ化合物を含めて、これらの全ての混合物が含まれる。4 a 位及び 8 a 位の水素原子がシス配置である前記化合物は有利である。この点について、絶対配置 (Cahn, Ingold 及び Prelog の法則による) が、4 a 位で S であり、かつ 8 a 位で R である前記化合物は特に有利である。ラセミ化合物は、当業者に公知の方法によって相応するエナンチオマーに分裂することがある。有利に、ラセミ混合物は、シクロヘキサンカルボン酸 (出発化合物 A、B、D 及び G) 又は 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ安息香酸 (出発化合物 C、E 及び F) の段階で、光学活性分離剤を用いて 2 つのジアステレオマーに分離される。分離剤としては、例えば光学活性アミン、例えば α -フェニルエチルアミン及びエフェドリン (+) ー形及び (–) ー形又は光学活性アルカロイド、シンコニン、シンコニジン及びブルシンが挙げられる。

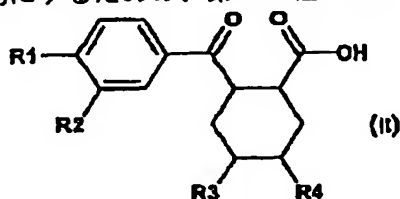
更に、本発明は、式 I の化合物及びその塩の製造法に関するものである。

この方法は、次のものからなる。

a) 式 I：



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有し、 R^5 は、水素（H）を表す〕で示される化合物にするための、第一工程での式 I I :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する〕で示されるケト酸又はその反応性誘導体の1つと、ヒドラジン水和物との反応。

望ましい場合には、前記化合物は、式： R^5-X 〔式中、 R^5 は、上記の意味〔例外： R^5 は、水素（H）を表さない〕を有し、 X は、脱離基を表す〕で示されるアルキル化剤と反応させて、式 I 〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記の意味〔例外： R^5 は、水素（H）を表さない〕を有する〕の別の化合物を生じさせることができる。

b) a) の代替えの、式 I 〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記の意味〔例外： R^5 は、水素（

H）を表さない〕の意味を有する〕の化合物を生じさせるための、式 I I 〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する〕のケト酸又はその反応性誘導体の1つと、式： $R^5-NH-NH_2$ 〔式中、 R^5 は、上記の意味〔例外： R^5 は、（H）を表さない〕を有する〕で示される適当なヒドラジン誘導体との反応。

有利に、ヒドラジン水和物〔方法 a) による〕及びそれぞれ式： $R^5-NH-NH_2$ で示される適当なヒドラジン誘導体〔方法 b) による〕を用いる式 I I のケト酸又はその反応性誘導体の変換は、同時に溶剤として使用することもできるヒドラジン水和物及びそれぞれ式： $R^5-NH-NH_2$ で示される適当なヒドラジン誘導体 1～5 当量を用いて実施される。しかしながら、付加的に適当な溶剤を用いることは、更に適している。不活性溶剤としては、有利にアルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソアミルアルコール、グリコール及びこれらのエーテル、例えばエチレングリコール、ジエ

チレングリコール、エチレングリコール、モノメチルエーテル又はモノエチルエーテル、カルボン酸、例えばギ酸、酢酸又はプロピオン酸、上記溶剤の適当な混合物並びに水との混合物、例えば水性エタノール、他のエーテル、殊に水溶性エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン又はエチレングリコールジメチル

エーテル；殊に反応水を除去するために共沸蒸留の方法が用いられる場合には、更にトルエン又はベンゼンが使用される。

反応温度は、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、有利に $20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が適しており；反応時間は、有利に $1 \sim 48$ 時間である。

この場合に挙げられる式 I のケト酸の適当な反応性誘導体は、例えばエステル、殊にメチルエステル及びエチルエステル、ニトリル及び酸ハロゲン化物、例えば酸塩化物又は酸臭化物である。これらは、例えば当業者に公知の方法によって、式 I の相応するケト酸から出発して製造することができる。

式： R^5-X 〔式中、 R^5 は、上記の意味〔水素（H）の例外〕を有し、Xは、適当な脱離基を表す〕で示されるアルキル化剤を用いる式 I〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有し、 R^5 は、水素（H）を表す〕の化合物の変換は、当業者に公知の方法で実施される。

第一工程で、式 I〔式中、 R^5 は、水素原子（H）を表す〕の化合物のNH-基の水素原子（H）は、適当な不活性溶剤中、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中で塩基、例えば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメタノレート、ナトリウムエタノレート又はブチルリチウムによ

って除去される。

次に、アルキル化は、式： R^5-X で示される適当なアルキル化剤の添加によって実施される。

これらの塩基は、有利に1等モル比を上回る割合で使用され；反応温度は、有利に $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

挙げられる適当な脱離基Xの例は、ハロゲン原子、殊に塩素又は（例えばp-トルエンスルホン酸を用いる）エステル化によって活性化されたヒドロキシル基である。

式： R^5-X で示される適当なアルキル化剤は、例えばヨードメタン、ブromoエタン、1-ブromoプロパン、2-ブromoプロパン、1-ブromoヘキサン、3-ブromoペンタン、シクロペンチルブromid、ブromoメチルシクロヘキサン、クロロメチルシクロプロパン、シクロヘプチルブromid、アリルクロリド、ブropylギルブromid、3-ブromo-1-ブropanol、6-ブromoヘキサン酸、8-ブromoオクタン酸、2-ブromoメチル-N, N-ジメチルアミン、エチルブromoアセテート、4-クロロ-N-メチルピペリジン、 ω -ブromoアセトフェノン、ジフェニルクロロメタン、3-フェノキシ-1-ブromoプロパン、1, 4-ジブromoブタン、1, 6-ジブromoヘキサン、 ω -ブromo-4-クロロアセトフェノン、 ω -ブromo-2-メトキシアセトフェノン、 α -ブromo-2'-アセトナフトン、4-クロロメチル安息香酸、3-ブromoメチル安息

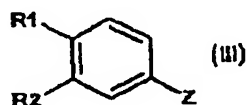
香酸、4-クロロメチルフェニル酢酸、ベンジルクロリド、2-メトキシベンジルクロリド、3-メトキシベンジルクロリド、4-メトキシベンジルクロリド、3, 5-ジメトキシベンジルクロリド、2-トリフルオロメチルベンジルクロリド、2-クロロベンジルクロリド、2-ピコリルクロリド、3-ピコリルクロリド、4-ピコリルクロリド、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール、1-ブromoメチルベンズトリアゾール、2-ブromoエチルベンゼン、3-フェニル-2-[トランス]プロペニルクロリド、4-ベンジルオキシベンジルクロリド及び2-ベンジルオキシベンジルクロリドである。

式： $R^5-NH-NH_2$ で示される適当なヒドラジン誘導体の例は、メチルヒドラジン、4-ヘプチルヒドラジン、シクロヘキシルヒドラジン、シクロオクチルヒドラジン、アダマンチルヒドラジン、2-ヒドロキシエチルヒドラジン、4-第三ブチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、2-メチルフェニルヒドラジン、4-第三ブチルフェニルヒドラジン、2-クロロフェニルヒドラジン、3-ヒドラジノ安息香酸、4-ヒドラジノフェニル酢酸、2-(4-ヒドラジノフェニル

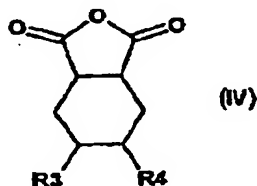
) エタノール、4-スルホンアミドフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジン、4-(2-エチルテトラゾール-5-イル)フェニルヒドラジン、2-ベンジル-5-(4-ヒドラジノフェニル)テトラゾ

ール、ベンジルヒドラジン、2-ブロモフェニルヒドラジン、4-クロロフェニルヒドラジン、4-フルオロフェニルヒドラジン、2, 4-ジクロロフェニルヒドラジン、4-クロロ-*o*-トリルヒドラジン、2, 5-ジメチルフェニルヒドラジン、2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン、4-メトキシフェニルヒドラジン、3-ニトロフェニルヒドラジン、*p*-トリルヒドラジン、2-ピリジルヒドラジン、2-インダニルヒドラジン、2-ヒドラジノ-1, 4-ベンゾジアジン、2-ヒドラジノベンゾチアゾール、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン及び4-ヒドラジノテトラヒドロチオピランである。

式 I I [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] のケト酸は、例えば式 I I I :



[式中、 R^1 及び R^2 は、上記の意味を有し、 Z は、水素 (H) を表す] で示される化合物から、式 I V :



[式中、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] で示さ

れる化合物を用いるフリーデル-クラフトアシル化によって製造することができる。フリーデル-クラフトアシル化は、当業者に公知の方法 (例えば M. Yamaguchi 他、J. Med. chem. 36 : 4052~4060、1993 中に記載されている) で適当な触媒、例えば $AlCl_3$ 、 $ZnCl_2$ 、 $FeCl_3$ 又はヨウ素の存在下

に、適当な不活性溶剤中、例えば塩化メチレン又はニトロベンゼン又は別の不活性溶剤、例えばジエチルエーテル中で、有利に高められた温度、殊に使用する溶剤の沸点で行われる。

また、式 I I [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] の化合物は、式 I I I [式中、 R^1 及び R^2 は、上記の意味を有し、Zは、ハロゲン原子を表す] の化合物から、式 I V [式中、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] の化合物との反応によって製造することができる。

前の段落で記載した反応は、当業者に公知の方法、例えば

a) 低い温度 (有利に $-60 \sim -100^\circ\text{C}$) で、適当な不活性溶剤中、例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中で、有利に不活性ガスの雰囲気下でのリチウム/ハロゲン原子交換反応、引き続きリチオ化合物と、式 I V の環式カルボン酸無水物との反応による式 I I I [式中、 R^1 、 R^2 及びZは、上記の意味を有する] の化合物の活性化又は

b) 適当な不活性溶剤中、例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中で、式 I I I [式中、 R^1 、 R^2 及びZは、上記の意味を有する] の化合物の、式 I I I [式中、Zは、 MgCl 、 MgBr 又は MgI を表す] の相応するグリニャール化合物への変換、引き続き、該グリニャール化合物と式 I V [式中、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] の環式カルボン酸無水物との反応で行われる。

式 I I I [式中、 R^1 及び R^2 は、上記の意味を有し、Zは、水素原子 (H) 又はハロゲン原子を表す] の化合物は、公知であるか又は当業者に公知の方法によって製造することができる。

式 I V [式中、 R^3 及び R^4 は、上記の意味を有する] の化合物は、十分に公知であるか又は当業者に公知の方法によって製造することができる。

更に、式 I の化合物の 1 個の官能基を、通常の方法及び反応によって別の官能基に変えることも可能である。

従って、望ましい場合には、適当な官能基を有する式 I の化合物は、式 I の別の化合物に変換することもできる。

即ち、式 I [式中、 R^5 は、エステルからなる] の化合物は、酸性又はアルカリ性の鹼化によって相応するカルボン酸に変換することができるか又は適当なア

ミンとの反応によって相応するアミドに変換することができる。

その上更に、式 I [式中、 R^5 は、反応性脱離基、例えばハロゲン原子からなる] の化合物は、適当なアミンとの反応によって相応するアミンに変換することができる。

更に、式 I [式中、 R^2 は、酸性の不安定なエーテル結合、例えばシクロペンチル-酸素結合からなる] の化合物は、酸性エーテル開裂反応によって、式 I [式中、 R^2 は、ヒドロキシル基を表す] の化合物に変換することができる。適当なアルキル化試薬を用いる前記ヒドロキシル基の再生アルキル化は、式 I の別の化合物を生じることになる。

適当なアルキル化試薬としては、この場合、例えばクロロジフルオロメタン又はシクロプロピルメチルクロリドを挙げることができる。

適当には、前記の変換は、それ自体当業者が精通している方法と同様にして、例えば以下の例中に記載してある方法で行われる。

本発明による物質は単離され、かつ自体公知の方法、例えば真空中での溶剤の濾別によって精製され、かつ得られた残分を適当な溶剤から再晶出させるか又は通常の精製方法の 1 つ、例えば適当な担持材料によるカラムクロマトグラフィーが施される。

塩は、所望の酸又は塩基を含有するか又は所望の酸

又は塩基が次に添加される適当な溶剤中、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪アルコール（エタノール、イソプロパノール）中に遊離化合物を溶解することによって得られる。これらの塩は、濾過、再沈殿、付加塩のための非溶剤を用いる沈殿又は溶剤を蒸発させることによって得られる。得られた塩は、塩基性化又は酸性化によって遊離化合物に変換されるが、これは、次に塩に変換することができる。こうして、薬理学的に非認容性の塩を、薬理学的に認容性の塩に変換することができる。

以下の実施例は、本発明を概説するものであるが、本発明はこれによって制限されるものではない。同様に、式 I の他の化合物は、その製造が明確には記載されていないが、同様の方法又は当業者に公知の方法により通常の製造方法を用いて製造することができる。

実施例中、M. p. は融点を表し、m i n は分を表し、T H F はテトラヒドロフランを表す。実施例中に記載されている化合物並びにその塩は、本発明の有利な化合物である。

実施例

最終生成物

1. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)

- 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物 A (出発化合物を見よ) 26 g と水和ヒドラジン 19 g との溶液を、エタノール中で 4 時間還流させた。室温にまでの冷却後に、沈殿物を濾別し、かつ乾燥させた。融点 170°C

2. (トランス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物 B (出発化合物を見よ) と、水和ヒドラジンとから、化合物 1 について記載したのと同様にして製造した。融点 143 ~ 146°C

3. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 8, 8 a - テトラヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

水和ヒドラジンと化合物 C (出発化合物を見よ) とから、化合物 1 について記載したのと同様にして製造した。融点 173 ~ 174°C

4. (シス) - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物 D (出発化合物を見よ) と水和ヒドラジンとから、化合物 1 について記載したのと同様にして製造した。融点 175 ~ 176°C

5. (シス) - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4

a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物E（出発化合物を見よ）と水和ヒドラジンとから、化合物1について記載したのと同様にして製造した。融点166~168°C

6. (シス)-4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物F（出発化合物を見よ）と水和ヒドラジンとから、化合物1について記載したのと同様にして製造した。融点163~166°C

7. (シス)-4-(3, 4-ジエトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物G（出発化合物を見よ）と水和ヒドラジンとから、化合物1について記載したのと同様にして製造した。融点156~157°C

8. (シス)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

鉱油中の水素化ナトリウムの60%の懸濁液6ミリモルを、室温で窒素流下に、ジメチルホルムアミド約40ml中の化合物15ミリモルの懸濁液に添加した。この混合物を30分間攪拌した後に、ヨードメタン7ミリモルを添加し、かつ生じた混合物を更に4時間攪拌し、この後、溶剤を蒸発させた。残分を酢酸エチルと水とに分配し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分を、クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。石油エーテル（60~95°C）から晶出させた。融点110~112°C

9. (シス)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-エチル-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1とブromoエタンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点105~106°C

10. (シス)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(n-プロピル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1

-オン

化合物1と1-ブロモプロパンとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。石油エーテル（60～95℃）から晶出させた。融点95～96℃

11. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (n-ヘキシル) - 4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3と1-ブロモヘキサンとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。クロマトグラフィーによって精製し；-20℃で石油エーテル（60～80℃）から晶出させた。融点74～75℃

12. (シス) - 2 - イソプロピル - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と2-ブロモプロパンとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。ジエチルエーテル/石油エーテル（60～95℃）から晶出させた。融点79～81℃

13. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - イソプロピル - 4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3と2-ブロモプロパンとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。メタノールから晶出及び再晶出させた。融点146～149℃

14. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (第三ブチル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

トルエン中の化合物A（出発化合物を見よ）2gと、t-ブチルヒドラジン5gとトリエチルアミン5mlとの混合物をディーン・スターク装置（Dean-Stark apparatus）中で20時間加熱した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製し、かつ-20℃で石油エーテル（60～95℃）から晶出させた。融点99～101℃

15. (シス) - 2 - (3-エチルプロピル) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 1 と 3-プロモペンタンとから、化合物 8 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグ

ラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。メタノールから晶出させた。融点 $98 \sim 99^{\circ}\text{C}$

16. (シス) - 2 - (4-プロピル-ブチル) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 3 と 4-ヘプチルヒドラジンとから、化合物 8 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、かつ石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$) から晶出させた。融点 $71 \sim 73^{\circ}\text{C}$

17. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-シクロペンチル-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 1 とシクロペンチルブロミドとから、化合物 8 について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点 $111 \sim 114^{\circ}\text{C}$

18. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-シクロペンチル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 3 とシクロヘプチルブロミドとから、化合物 8 について記載したのと同様にして製造した。クロマ

トグラフィー (ジクロロメタン) によって精製し、かつジエチルエーテルから晶出させた。融点 $131 \sim 133^{\circ}\text{C}$

19. (シス) - 4 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-シクロペンチル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 6 0.5 g と K_2CO_3 0.8 g とヨウ化エチル 0.3 g との溶液を、N-メチル-ピロリジノン 20 ml 中で、 70°C で 4 時間攪拌した。室温にまでの冷却後に、この反応混合物を水 200 ml 中にそそぎ込み、かつこの混合物をジエチルエーテルを用いて抽出した。硫酸マグネシウムによる乾燥後に、溶剤を蒸発させ、かつ化合物をメタノールから晶出させた。融点 $124 \sim 127^{\circ}\text{C}$

20. (シス) - 4 - (3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2

ーシクロペンチル-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジーン-1-オン

80°Cでジオキサン7 ml中の、化合物H 1 gと、テトラエチルアンモニウムブロミド0.06 gと水0.5 ml中の水酸化ナトリウム0.36 gとの溶液をクロロジフルオロメタンで30分間で飽和させた。室

温にまでの冷却後に、ジオキサンを傾瀉し、かつ蒸発させた。残分を、水と酢酸エチルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分を、クロマトグラフィーによって精製した。石油エーテル(60~80°C)から晶出。融点124~125°C

21. (シス)-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-シクロペンチル-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジーン-1-オン

化合物5とシクロペンチルブロミドとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点144~145°C

22. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-シクロヘキシル-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジーン-1-オン

化合物C(出発化合物を見よ)とシクロヘキシルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点147~148°C

23. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-シクロヘプチル-4 a, 5, 6, 7, 8

, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジーン-1-オン

化合物1とシクロヘプチルブロミドとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点102~104°C

24. (シス)-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-シクロヘプチル-4 a, 5, 6, 7, 8, a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジーン-1-オン

化合物4とシクロヘプチルブロミドとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。石油エーテル（60～80℃）から晶出させた。融点111～112℃

25. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-シクロヘプチル-4a, 5, 8, 8a-ヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3とシクロヘプチルブロミドとから、化合物105について記載したのと同様に製造した。メタノールから晶出させた。融点92～93℃

26. (シス) - 4 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2-シクロヘプチル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタ

ラジン-1-オン

化合物5とシクロヘプチルブロミドとから、化合物8について記載したのと同様に製造した。石油エーテル（60～80℃）から晶出させた。融点106℃

27. (シス) - 4 - (3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-シクロヘプチル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1 1. 4gと、シクロプロピルメチルクロリド0. 4gとヨウ化カリウム1. 1gとK₂CO₃0. 6gとの混合物を、N-メチル-ピロリジノン中で、60℃で5日間攪拌した。次に、この混合物を、水とジエチルエーテルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。クロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル、4:1）による精製。石油エーテル（60～80℃）からの晶出。融点102～103℃

28. (シス) - 4 - (3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-シクロヘプチル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1から、化合物20について記載したのと同

様に製造した。ジクロロメタン/石油エーテル（60～80℃）から晶出さ

せた。融点 83°C

29. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-シクロオクチル-
4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3とシクロオクチルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製し、かつ石油エーテル ($40\sim 60^{\circ}\text{C}$) から晶出させた。融点 $75\sim 77^{\circ}\text{C}$

30. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-アダマンチル-4
a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3とアダマンチルヒドラジンヒドロクロリドとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点 $157\sim 159^{\circ}\text{C}$

31. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-シクロプロピルメ
チル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3とクロロメチルシクロプロパンとから、化

合物8について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させ、かつメタノールから再晶出させた。融点 $142\sim 145^{\circ}\text{C}$

32. (シス) - 2-シクロヘキシルメチル-4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1とブromoメチルシクロヘキサンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。石油エーテル ($60\sim 95^{\circ}\text{C}$) から晶出させた。融点 $137\sim 139^{\circ}\text{C}$

33. (シス) - 3-アリル-4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と塩化アリルとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。石油エーテル ($60\sim 95^{\circ}\text{C}$) から晶出させた。融点 $99\sim 101^{\circ}\text{C}$

34. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-プロパルギル-4

a, 5, 6, 7, 8.

8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と臭化プロパルギルとから、化合物8について記載したのと同様にして製造したが、水素化ナトリウムの代わりにナトリウムエタノラートを用いた。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。メタノールから晶出させた。融点118~121°C

35. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-1-エチル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

1-プロパノール100mlとトリエチルアミン5mlとの混合物中の化合物A（出発化合物を見よ）2gと2-ヒドロキシエチルヒドラジン2gとの溶液を、18時間還流させた。溶剤を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。この化合物をジエチルエーテルから晶出させ、メタノール（-20°C）から再晶出させた。融点128~129°C

36. (シス)-2-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H

-フタラジン-1-オン

化合物1と3-ブロモ-1-プロパノールとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。ジエチルエーテル/石油エーテル（60~95°C）から晶出させた。融点94~97°C

37. エチルー(シス)-4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル]酢酸

化合物1とブロモ酢酸エチルとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。-20°Cでエタノールから晶出させた。融点97~99°C

38. (シス)-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,

5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル] 酢酸

2NのNaOH 200mlと、THF 100mlとメタノール 100mlとの混合物中の化合物 37 1.5gを、室温で3時間攪拌した。減圧下での有機溶剤の除去後に、この溶液を塩酸を用いて酸性化し、かつ酢酸エチルを用いて抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。この化合

物を、アセトン/石油エーテル (60~95°C) から晶出させた。融点 183~187°C

39. (シス)-6-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル] ヘキサン酸ナトリウム塩

化合物1と6-ブロモヘキサン酸とから、化合物8について記載したのと同様にして製造したが、水素化ナトリウム6ミリモルの代わりに12ミリモル使用した。反応混合物を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。この水溶液を塩酸を用いて酸性化し、かつ酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製した。化合物 (オイル) を、ジエチルエーテル中に溶解させた。ナトリウムエタノラートの濃厚溶液の添加後に、沈殿物を濾別し、かつメタノール/エーテルから晶出させた。融点 140~143°C

40. (シス)-6-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-1H-フタラジン-2-イル] ヘキサン酸
化合物3と6-ブロモヘキサン酸とから、化合物3

9について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、かつ-20°Cで得てるから晶出させた。融点 97~99°C

41. (シス)-6-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル] オクタン酸

化合物1と8-ブロモオクタン酸とから、化合物39について記載したのと同

様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製した。融点 $90 \sim 91^{\circ}\text{C}$

42. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (6-ブロモ-1-ヘキシル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と1, 6-ジブロモヘキサンとから、化合物58について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー〔酢酸エチル/石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$)、1:2〕によって精製した。石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$) から晶出させた。融点 $74 \sim 75^{\circ}\text{C}$

43. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (6-アミノ-1-ヘキシル) - 4a,

5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンフマレート

メタノール200mlとテトラヒドロフラン100mlとの混合物中の化合物42 5gの溶液を、アンモニアで飽和させ、かつ室温で1週間放置した。溶剤を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。有機層を蒸発させ、化合物をメタノール/酢酸エチルからフマレートとして晶出させた。融点 $127 \sim 129^{\circ}\text{C}$

44. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-アミノメチル-1-ブチル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンヘミフマレート

化合物58とメチルアミンとから、化合物46について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、かつ酢酸エチルからヘミフマレートとして晶出させた。融点 $108 \sim 111^{\circ}\text{C}$

45. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (2-ジメチルアミノエチル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンフマレート

化合物1と2-ブロムエチル-N, N-ジメチルアミンヒドロブロミドとから、化合物8について記載し

たのと同様にして製造したが、水素化ナトリウム6ミリモルの代わりに12ミリモルを使用した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製した。エーテルからフマレートとして晶出させた。融点74~76°C

46. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-ジメチルアミノ-1-ブチル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンフマレート

エタノール中のジメチルアミンの30%の溶液50ml中のジメチルアミン化合物58 2gを、室温で18時間放置した。この混合物を蒸発させた後に、残分をクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製し、かつこの化合物をフマレートとしてエーテルから晶出させた。融点119~121°C

47. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (6-ジメチルアミノ-1-ヘキシル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンオキサレート

化合物42から、化合物46について記載したのと同様にして製造した。オキサレートとしてアセトンから晶出させた。融点65~67°C

48. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - {4 - (1-ピペリジル) - 1-ブチル} - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンヒドロクロリド

化合物58とピペリジン（ジメチルアミンの代わり）とから、化合物46について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製した。ジエチルエーテルからヒドロクロリドとして晶出させた。融点63~68°C

49. (シス) - 2 - (N-メチルピペリジン-4-イル) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンフマレート

化合物1 10ミリモルと、4-クロロ-N-メチルピペリジンヒドロクロリド10ミリモルとジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム20ミリモルとの混合物を、120°Cで150時間加熱した。反応混合物を蒸発させた後に、残分

をクロマトグラフィー（酢酸エチル：トリエチルアミン／10：1）によって精製した。テトラヒドロフランからフマレートとして晶出させた。融点200℃（分解）

50. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - ニトロキシ - 1 - エチル) - 4 a

5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オンヒドロクロリド

無水酢酸20ミリモルと硝酸20ミリモルとの混合物を、0℃でジクロロメタン100ml中の化合物35 10ミリモルの溶液に添加した。30分後に、水150mlを該混合物に添加し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。酢酸エチルから晶出。融点139～140℃

51. (シス) - N, N - ジメチル - 4 - { 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - フタラジン - 2 - イル } アセトアミド

クロロギ酸エチル5ミリモルを、-20℃でジクロロメタン中の化合物38 5ミリモルとトリエチルアミン5ミリモルとの混合物に添加した。この混合物を30分間攪拌した後に、ジクロロメタン中のジメチルアンモニウムクロリド6ミリモルとトリエチルアミン6ミリモルとの混合物を添加し、かつ生じた混合物を室温で1時間攪拌し、この後、水性炭酸ナトリウムをこの反応混合物に添加した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。酢酸エチル／ジエチルエーテルから晶出させた。融点142～145℃

52. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物1と2 - ブロモアセトフェノンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー〔酢酸エチル：石油エーテル（60～80℃）／1：3〕によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点

133~135°C

53. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - {2 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソエチル} - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1 2gとジメチルホルムアミド30ml中の1当量のナトリウムエタノラートとの混合物を、ジメチルホルムアミド中の ω -ブロモ-2-メトキシアセトフェノン2gの溶液に添加した。30分後に、更に少量の ω -ブロモ-2-メトキシアセトフェノン(合計5g)及びナトリウムエタノラートを、2時間で添加した。引き続き、この反応混合物を蒸発させ、かつ残分を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をクロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製した。メタノールから晶出させた。融点93~96

°C

54. (シス) - 2 - {2 - (4-クロロフェニル) - 2-オキソエチル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

ω -ブロモ-4-クロロアセトフェノンと化合物1とから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点142~144°C

55. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - {2 - (2-ナフチル) - 2-オキソエチル} - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と α -ブロモ-2'-アセトナフトンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー[酢酸エチル:石油エーテル(60~80°C)/1:3]によって精製した。-20°Cでメタノールから晶出させた。融点89~90°C

56. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-ジフェニルメチル - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1とジフェニルクロロメタンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。メタノールから晶出させた。融点133~135°C

57. (シス) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (3-フェノキシ-1-プロピル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と3-フェノキシ-1-プロモプロパンとから、化合物8について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。石油エーテル（60~80°C）から晶出させた。融点78~81°C

58. (シス) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (4-ブロモ-1-ブチル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

1, 4-ジブロモブタン15gを、化合物1 5.0gとジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム1.0gとの混合物に添加した。生じた混合物を5時間攪拌した後に、溶剤を蒸発させ、かつ残分を水と酢酸エチルとに分配した。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をクロマ

トグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。

融点無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20~1.97 (m, 11H, 7×シクロヘキシル H, $\text{Br}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) ; 2.44~2.73 (m, 2H, 2×シクロヘキシル H) ; 2.88~3.15 (m, 1H, シクロヘキシル H) ; 3.49 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H, $\text{Br}-\text{CH}_2$) ; 3.72~4.12 (m, 8H, $\text{N}-\text{CH}_2$, 2× $\text{O}-\text{CH}_3$) ; 6.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H, 芳香族 H) ; 7.21 (dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$, 1H, 芳香族 H) ; 7.47 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H, 芳香族 H)。

59. (シス) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2-フェニル-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物A（出発化合物を見よ）とフェニルヒドラジンとから、化合物14につ

いて記載したのと同様にして製造した。酢酸エチル／石油エーテル（60～95℃）から晶出させた。融点122～124℃

60. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-フェニル-4a, 5, 8, 8a-テトラ

ヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物C（出発化合物を見よ）とフェニルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点134～135℃

61. (シス) - 4 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-フェニル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物F（出発化合物を見よ）とフェニルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。-20℃でジエチルエーテルから晶出。融点97～99℃

62. (シス) - 4 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2-フェニル-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物E（出発化合物を見よ）とフェニルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出。融点134～135℃

63. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2- (2-メチルフェニル) - 4a, 5, 8

, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物C（出発化合物）と2-メチルフェニルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出。融点144～145℃

64. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2- (4-第三ブチルフェニル) - 4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

4-第三ブチルフェニルヒドラジンと化合物Cとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。溶剤の蒸発後に、化合物をエタノールから晶出させた。融点197~199°C

65. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-クロロフェニル)-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

4-クロロフェニルヒドラジンと化合物Cとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点131~134°C

66. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル

)-2-(4-クロロフェニル)-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

2-クロロフェニルヒドラジンと化合物Cとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。融点140~141°C

67. (シス)-4-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-1H-フタラジン-2-イル]安息香酸

化合物Cと4-ヒドラジノ安息香酸とから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、かつ酢酸エチルから晶出させた。融点198~199°C

68. (シス)-3-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-1H-フタラジン-2-イル]安息香酸

化合物Cと3-ヒドラジノ安息香酸とから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。酢酸エチル/石油エーテル(60~80°C)から晶出させた。融点185~186°C

69. (シス)-n-プロピル-4-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-1H-フタラジン-2-イル]安息香酸塩

1-プロパノール100ml中の化合物67 1gとp-トルエンスルホン酸1gとの溶液を、18時間還流させた。溶剤を蒸発させた後に、目的化合物をメ

タノールから晶出させた。融点 $100 \sim 101^{\circ}\text{C}$

70. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - {4 - (2-ヒドロキシエチル) フェニル} - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 C と 2 - (4-ヒドラジノフェニル) エタノールとから、化合物 35 について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 $137 \sim 139^{\circ}\text{C}$

71. (シス) - 4 - {4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-1 H-フタラジン-2-イル} - フェニル酢酸

化合物 C と 4-ヒドラジノフェニル酢酸とから、化合物 35 について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 162°C

72. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-ニトロフェニル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 C と 4-ニトロフェニルヒドラジンとから、化合物 35 について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点 $179 \sim 182^{\circ}\text{C}$

73. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-アミノスルホニルフェニル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

4-スルホンアミドフェニルヒドラジン 2 g と化合物 C 3 g とから、化合物 35 について記載したのと同様にして製造した。溶剤を蒸発させた後に、残分をメタノールから晶出させ、かつテトラヒドロフラン/石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$) から再晶出させた。融点 $181 \sim 183^{\circ}\text{C}$

74. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-アミノフェニル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

65°C で、化合物 72 35 ミリモルと、エタノー

ル 300 ml と水 80 ml との混合物中の鉄 15 g との混合物を、2 N の塩酸 1

0 ml で45分間処理した。濾過後に、溶剤を蒸発させ、かつ残分を酢酸エチルで洗淨した。融点181~183°C

75. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - [4 - (4-メチルフェニルスルホンアミド) フェニル] - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

p-トルエンスルホンクロリド20ミリモルを、ピリジン100 ml 中の化合物74 10ミリモルの溶液に添加し、かつ生じた混合物を室温で一晩放置した。溶剤を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。メタノールから晶出。融点229~230°C

76. (シス) - 5 - [4 - [4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロフタラジン-2-イル] フェニル] - 2-エチルテトラゾール

化合物Cと4 - (2-エチルテトラゾール-5-イル) フェニルヒドラジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点135~137°C

77. (シス) - 5 - [4 - [4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロフタラジン-2-イル] フェニル] - 2-ベンジルテトラゾール

化合物C (出発化合物を見よ) と化合物N (出発化合物を見よ) とから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点100~102°C

78. (シス) - 2-ベンジルー4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

鉱油中の水素化ナトリウムの60%の懸濁液6ミリモルを、室温で窒素流下に、ジメチルホルムアミド約40 ml 中の化合物1 5ミリモルの懸濁液に添加し、この混合物を30分間攪拌した後に、塩化ベンジル7ミリモルを添加し、かつ生じた混合物を更に4時間攪拌し、この後、溶剤を蒸発させた。残分を酢酸エチル

と水とに分配し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。

残分を、メタノールから晶出させた。融点 $117 \sim 118^{\circ}\text{C}$

79. (トランス) - 2-ベンジル-4-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8.

8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 B (出発化合物を見よ) 10 ミリモルとトルエン 100 ml 中のベンジルヒドラジンヒドロクロリド 10 ミリモルとの混合物を、ディー・スターク装置中で 8 時間還流させた。室温までの冷却後に、この混合物を水性炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル : 石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$) 1 : 3] によって精製し、かつ化合物をジエチルエーテルから晶出させた。融点 $86 \sim 88^{\circ}\text{C}$

80. (シス) - 2-ベンジル-4-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 3 と塩化ベンジルとから、化合物 78 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー [酢酸エチル : 石油エーテル ($60 \sim 80^{\circ}\text{C}$) / 1 : 3] によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 $133 \sim 135^{\circ}\text{C}$

81. (シス) - 2-ベンジル-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 4 と塩化ベンジルとから、化合物 78 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー [石油エーテル ($60 \sim 95^{\circ}\text{C}$) : 酢酸エチル / 4 : 1] によって精製し、かつ石油エーテル ($60 \sim 95^{\circ}\text{C}$) / 酢酸エチルから晶出させた。融点 $91 \sim 92^{\circ}\text{C}$

82. (シス) - 2-ベンジル-4-(3, 4-ジエトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物 7 と塩化ベンジルとから、化合物 78 について記載したのと同様にして

製造した。石油エーテル（60～95℃）から晶出させた。融点91～92℃

83. (シス) - 4 - { 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4
a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロ - 1H - フタラジン - 2 - イルメチル
} - 安息香酸

化合物1と4-クロロメチル安息香酸とから、化合物78について記載したのと同様にして製造したが水素化ナトリウム6ミリモルの代わりに12ミリモルを使用した。反応混合物を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。この水溶液を塩酸を用いて酸性化し、かつ酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、

かつ蒸発させた。化合物をクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製し、かつジエチルエーテルから晶出させた。融点135～139℃

84. (シス) - 4 - { 4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - オ
キソ - 4 a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 1H - フタラジン - 2 - イルメチル
} 安息香酸ヘミエーテラート

化合物6と4-クロロメチル安息香酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテル／石油エーテル（60～80℃）から晶出させた。融点132～133℃

85. (シス) - 4 - { 4 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4
a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロ - 1H - フタラジン - 2 - イルメチル
} - 安息香酸

化合物7と4-クロロメチル安息香酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点152～154℃

86. (シス) - 4 - { 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4

a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロ - 1H - フタラジン - 2 - イルメチル
} 安息香酸

化合物4と4-クロロメチル安息香酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。酢酸エチルから晶出させた。融点189~190℃
 87. (シス)-4-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,8,8a-テトラヒドロ-1H-フタラジン-2-イル-メチル]-安息香酸

化合物3と4-クロロメチル安息香酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。酢酸エチルから晶出させた。融点192~193℃
 88. (シス)-3-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル-メチル]-安息香酸

化合物1と3-ブロモメチル安息香酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点133~136℃
 89. (シス)-4-[4-(3,4-ジメトキシフ

エニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラジン-2-イル-メチル]-フェニル酢酸

化合物1と4-クロロメチルフェニル酢酸とから、化合物83について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点164~166℃

90. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-メトキシベンジル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と2-メトキシベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製した。-20℃でジエチルエーテルから晶出させた。融点96~99℃

91. (シス)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-メトキシベンジル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と3-メトキシベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した

。メタノールから晶出させた。融点115℃

92. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-メトキシベンジル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と4-メトキシベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点77~78℃

93. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と3, 5-ジメトキシベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製した。メタノールから晶出させた。融点114~117℃

94. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (2-トリフルオロメチルベンジル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と2-トリフルオロメチルベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製した。石油エーテル(60~95℃)から晶出させた。融点87~88℃

95. (シス) - 2 - (2-クロロベンジル) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と2-クロロベンジルクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製

した。石油エーテル (60~95℃) から晶出させた。融点 101~104℃
 96. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(4-ヒドロキシ
 ベンジル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-
 1-オン

炭素上の5%のパラジウムを用いるエタノール中での接触脱ベンジルによって
 化合物 122 から製造した。

98. (シス) -4-{4-3, 4-ジメトキシフェ

ニル-1-オキシ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-フタラ
 ジン-2-イル-メチル} 安息香酸メチル

塩化チオニル 3ml を -20℃ で、メタノール中の化合物 83 1g の溶液に
 緩徐に添加した。添加の終了後に、この混合物を室温で6時間攪拌し、次に蒸発
 させた。化合物を、-20℃ でジエチルエーテルから晶出させた。融点 90~9
 2℃

99. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(2-ピリジル)
 -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 C と 2-ピリジルヒドラジンとから、化合物 35 について記載したのと
 同様にして製造した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製し、かつ
 酢酸エチル/ジエチルエーテルから晶出させた。融点 147~148℃

100. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(2-ピリジル
 メチル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1
 -オン

化合物 2 と 2-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物 105 につい
 て記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 1

81~182℃

101. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(2-ピリジル
 メチル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 3 と 2-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物 105 につい

て記載したのと同様にして製造した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 146~147°C

102. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(3-ピリジルメチル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オンヒドロクロリド

化合物1と3-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物105について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。ジエチルエーテルからヒドロクロリドとして晶出させた。融点 192~195°C

103. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(3-ピリジルメチル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3と3-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物105について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 117~120°C

104. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(4-ピリジルメチル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物3と4-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物105について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製した。ジエチルエーテルから晶出させた。融点 121~124°C

105. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(4-ピリジルメチル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と4-ピコリルクロリドヒドロクロリドとから、化合物78について記載したのと同様にして製造したが、水素化ナトリウム6ミリモルの代わりに12ミリモル使用した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。ジエチルエーテルから晶

出させた。融点 87~89°C

106. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (2-インダニル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物Cと2-インダニルヒドラジンヒドロクロリドとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた(2回)。融点163~164°C

107. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (1, 4-ベンゾジアジン-2-イル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物Cと2-ヒドラジノ-1, 4-ベンゾジアジンとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、ジエチルエーテルから晶出させた。融点154~156°C

108. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (2-ベンゾチアゾリル) - 4 a, 5, 8, 8 a-テトラヒドロ-2 H-テトラヒドロ-フタラジン-1-オン

化合物Cと2-ヒドラジノベンゾチアゾールとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。酢酸エチル/石油エーテル(60~80°C)から晶出させた。融点176~177°C

109. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (2-メチルチアゾール-4-イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物1と4-クロロメチル-2-メチルチアゾールとから、化合物78について記載したのと同様にして製造した。酢酸エチルから晶出させた。融点135~137°C

110. (シス) - 2 - (ベンゾトリアゾール-1-イルメチル) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロ-2 H-フタラジン-1-オン

化合物1と1-ブロモメチルベンゾトリアゾールとから、化合物78について記載したのと同様にして製造したが、水素化ナトリウムの代わりにナトリウムエ

タノラートを使用した。クロマトグラフィー〔酢酸エチル：石油エーテル（60～95℃）／1：2〕によって精製した。メタノールから晶出させた。融点 117.3～117.8℃

111. (シス)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－2－(2－フェニルエチル)－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－フタラジン－1－オン

2－ブロモエチルベンゼンと化合物 1 とから、化合物 78 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー〔酢酸エチル：石油エーテル（60～80℃）／1：3〕によって精製した。メタノールから晶出させた。融点 99～100℃

112. (シス)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－2－(2－ブロモエチル)－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－フタラジン－1－オンヒドロクロリド

ジクロロメタン 10 ml 中の臭素 2.5 ミリモルの溶液を、0℃で窒素流下にジクロロメタン 50 ml 中のトリフェニルホスフィン 2.5 ミリモルの溶液に添加し、次に、ジクロロメタン 25 ml 中の化合物 35 2.5 ミリモルの添加を続けた。添加の完了後に、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水性炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。化合物をメタノールから晶出させた。融点 134～136℃

113. (シス)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－2－〔2－(1－イミダゾリル)エチル〕－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－フタラジン－1－オンヒドロクロリド

メタノール中の化合物 112 2 g とイミダゾール 3 g との溶液を室温で 18 時間放置した。溶剤を蒸発させた後に、残分を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分を酢酸エチル中に溶解させ、かつシリカにより濾過した。化合物をテトラヒドロフランからヒドロクロリドとして晶出させた。融点 198～199℃

114. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(4-ブロモ-1-ブチル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジーン-1-オン

化合物Cと1, 4-ジブロモブタンとから、化合物58について記載したのと同様にして製造した。融点105~106°C

115. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-[4-(1-イミダゾリル) -1-ブチル] -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジーン-1-オンヒドロクロリド

化合物58から、化合物113について記載したのと同様にして製造した。融点210~212°C

116. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-[4-(1-イミダゾリル) -1-ブチル] -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジーン-1-オンヒドロクロリド

化合物114とイミダゾールとから、化合物113について記載したのと同様にして製造した。この反応混合物を蒸発させ、かつ残分を2NのHCl中に溶解させた。ジクロロメタンを用いる抽出及び硫酸マグネシウムによる乾燥後に、溶剤を蒸発させた。残分を酢酸エチルを用いる処理により晶出させた。融点192~194°C

117. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-(6-ブロモ-1-ヘキシル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジーン-1-オン

化合物Cと1, 6-ジブロモヘキサンとから、化合物58について記載したのと同様にして製造した。融点55~56°C

118. (シス) -4-(3, 4-ジメトキシフェニル) -2-[6-(1-イミダゾリル) -1-ヘ

キシル] -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジーン-1-オンヒドロクロリド

化合物 117 とイミダゾールとから、化合物 113 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィーによって精製し、かつテトラヒドロフランからヒドロクロリドとして晶出させた。融点 183°C

119. (シス) - 2 - {6 - (2-ベンズイミダゾール) - 1-ヘキシル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-フタラジン-1-オンヒドロクロリド

化合物 117 とベンズイミダゾールとから、化合物 113 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製し、かつヒドロクロリドとして晶出させた。融点 67~70°C

120. (シス) - N - [6 - {4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロフタラジン-2-イル} ヘキシル] - フタルイミド

化合物 117 10g と、フタルイミド 10g と炭酸カリウム 10g との混合物を、DMF 中で 100°C で 5 時間加熱した。この混合物を水で希釈し、威喝酢

酸エチルを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をクロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製し、かつ酢酸エチル/エーテルから晶出させた。融点 104~105°C

121. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (3-フェニル-2-[トランス]プロペニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2-フタラジン-1-オン

化合物 1 と 3-フェニル [トランス] プロペニルクロリドとから、化合物 78 について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製した。-20°C でジエチルエーテルから晶出させた。融点 76~79°C

122. (シス) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (4-ベンジルオキシベンジル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物 1 と 4-ベンジルオキシベンジルクロリドとから、化合物 78 について

記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン）によって精製し、かつ無色のオイルとして単離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 26~1. 86 (m, 7H, 7×シクロヘキシル H) ; 2. 47~2. 76 (m, 2H, 2×シクロヘキシル H) ; 3. 00~3. 16 (m, 1H, シクロヘキシル H) ; 3. 93 (s, 6H, 2×O-CH₃) ; 4. 83~5. 15 (m, 4H, N-CH₂, O-CH₂) ; 6. 80~6. 97 (m, 3H, 芳香族 H) ; 7. 15~7. 47 (m, 9H, 芳香族 H)。

123. (シス) - 2 - [6 - {4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 8, 8 a - テトラヒドロフタラジン - 2 - イル} ヘキシルオキシ] - 安息香酸ナトリウム塩

DMF 100 ml 中の化合物 114 4 g と、サリチル酸エチル 3 g と炭酸カリウム 3 g との混合物を、100°C で 2 時間加熱した。反応混合物を蒸発させた後に、残分を水性炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。有機溶剤を蒸発させ、かつ残分を、メタノール 100 ml とテトラヒドロフラン 100 ml と 2N の水酸化カリウム 200 ml との混合物中に溶解させた。この混合物を 60°C で 2 時間加熱し、引き続き蒸発させた。酢酸エチルを用いる抽出の後に、化合物をクロマトグラフィーによって精製し、かつエタノール中のナトリウムエーテラートの濃厚溶液を用いてエーテルから沈殿させた。テトラヒドロフラン/ジエチル

エーテルからの晶出。融点 141~144°C

124. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 4 a, 5, 8, 8 a - テトラヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物 C と 4 - ヒドラジノテトラヒドロピランとから、化合物 35 について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点 175~177°C

125. (シス) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ

チオピラン-4-イル)-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロ-2-フタラジン-1-オン

化合物Cと4-ヒドラジノテトラヒドロチオピランとから、化合物35について記載したのと同様にして製造した。メタノールから晶出させた。融点140~141°C

126. (シス)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(2-ベンジルオキシベンジル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-フタラジン-1-オン

化合物1と2-ベンジルオキシベンジルクロリドと

から、化合物78について記載したのと同様にして製造した。クロマトグラフィー〔酢酸エチル/石油エーテル(60~80°C)、1:3〕によって精製した。

融点無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 22~1. 83 (m, 7H, 7×シクロヘキシル H) ; 2. 41~2. 73 (m, 2H, 2×シクロヘキシル H) ; 3. 00~3. 16 (m, 1H, シクロヘキシル H) ; 3. 91 (s, 3H, O-CH₃) ; 3. 91 (s, 3H, O-CH₃) ; 4. 83~5. 16 (m, 4H, N-CH₂, O-CH₂) ; 6. 80~6. 97 (m, 3H, 芳香族-H) ; 7. 15~7. 48 (m, 9H, 芳香族-H)。

出発化合物

A. 2-(3, 4-ジメトキシベンジルオキシ) [シス] シクロヘキサンカルボン酸

1, 2-ジメトキシベンゼン0. 5モルを0°Cでジクロロメタン1リットル中の三塩化アルミニウム0. 5モルの懸濁液に緩徐に添加した。添加の完了後に、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸無水物をこの溶液に添加した。還流の8時間後に、この溶液を氷の上に注ぎ込んだ。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をジエチルエー

テルで洗浄し、かつ乾燥させた。融点171~175°C

B. 2-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ) [トランス] シクロヘキサンカルボン酸

トランス-シクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸無水物と1,2-ジメトキシベンゼンとから、化合物Aについて記載したのと同様にして製造した。融点202~205°C

C. (シス)-2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,6-テトラヒドロ安息香酸

1,2-ジメトキシベンゼンとシス-1,2,3,6-テトラヒドロフタル酸無水物とから、化合物Aについて記載したのと同様にして製造した。融点110~112°C

D. 2-(3-シクロペントキシ-4-メトキシベンゾイル)-シス-シクロヘキサンカルボン酸

4-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-1-メトキシベンゼン(16.3g、60ミリモル)をTHF(200ml)中に溶解させ、かつエタノール/N₂浴を用いて-90°Cにまで冷却させた。BuLi(41ml、66ミリモル)を、-80°C以下の温度を保持しつつ滴加し、かつ最終添加後に更に15分間攪拌

した。次に、この混合物を窒素雰囲気下でTHF(200ml)中のシス-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物(11.1g、72ミリモル)の冷却溶液(-90°C)に迅速に添加した。-80°Cで2時間の攪拌後に、固体塩化アルミニウムを添加し、かつこの反応混合物を室温にまで緩徐に昇温させた。水(300ml)を添加し、かつ無機層を酢酸エチル(200ml)で洗浄した。合わせた有機抽出物を水(300ml)及び塩水(2×300ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、かつ減圧下に溶剤を除去した。残分をジクロロメタン中に溶解させ、クロマトグラフィー(石油エーテル(60~95°C)/酢酸エチル/7:3)によって精製し、かつ石油エーテル(60~95°C)/酢酸エチルから晶出させて、目的化合物(10.1g)を白色の固体として生じさせた。融点120~121°C

E. (シス)-2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)-

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ安息香酸

テトラヒドロフラン中の1-ブロモ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゼン100ミリモルの溶液を、1. 1当量のマグネシウムの混合物に緩徐に添加した。添加の完了後に、この混合物を5時間還流させ、かつ室温で更に18時間放置した。この混合

物を0℃でテトラヒドロフラン中の(シス)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロフタル酸無水物の溶液に緩徐に添加した。添加の完了後に、この混合物を6時間還流させ、室温で更に18時間放置し、この後、この反応を塩化アンモニウムを用いて抑制し、かつ減圧下に溶剤を除去した。残分を濃塩酸を用いて酸性化し、かつ混合物をジエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をジクロロメタン中に溶解させ、かつ溶液をシリカにより濾過した。このジクロロメタン溶液を蒸発させた後に、化合物をジエチルエーテルから晶出させた。融点114~115℃

F. (シス)-2-(3-エトキシ-4-メトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ安息香酸

1-ブロモ-3-エトキシ-4-メトキシベンゼンとテトラヒドロフタル酸無水物とから、化合物Dについて記載したのと同様にして製造した。融点132~135℃

G. 2-(3, 4-ジエトキシベンゾイル) [シス]

シクロヘキサンカルボン酸

1, 2-ジエトキシベンゼンとシスヘキサヒドロフタル酸無水物とから、化合物Aについて記載したのと

同様にして製造した。融点低融点の固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 28~2. 27 (m, 14 H, 8×シクロヘキサン H, 2×C-CH₃) ; 2. 66 (5重, J=4. 8 Hz, 1 H, シクロヘキサン H) ; 3. 91~3. 97 (m, 1 H, C-CH(C)-C) ; 4. 01~4. 25 (m, 4 H, 2×O-CH₂) ; 6. 89 (d, J=8. 2 Hz

、1H, 芳香族 H) ; 7. 48~7. 53 (m, 2H, 芳香族 H)。

H. (シス) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - シクロペンチル - 4 a, 5, 8, 8 a - テトラヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

トルエン 15 ml 中の化合物 21 3. 3 g と p - トルエンスルホン酸 2 g との溶液を 4 時間還流させた。室温にまで冷却した後に、この混合物を水性炭酸ナトリウムで洗浄し、トルエン溶液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。ジエチルエーテル / 石油エーテル (60~80°C) からの晶出。融点 142~144°C

I. (シス) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - シクロヘプチル - 4 a, 5, 8

、8 a - テトラヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

化合物 26 から、化合物 H について記載したのと同様にして製造した。融点 171°C

K. 5 - (3 - ニトロフェニル) テトラゾール

DMF 150 ml 中の 4 - ニトロベンゾニトリル 14. 8 g と、塩化アンモニウム 32 g とアジ化ナトリウム 39 g との混合物を、120°C で 2 時間加熱した。溶剤を蒸発させた後に、残分を 2 N の塩酸と酢酸エチルとに分配した。有機層を乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。融点 101~102°C

L. 2 - ベンジル - 5 - (4 - ニトロフェニル) テトラゾール

DMF 100 ml 中の化合物 K 12 g と、炭酸カリウム 20 g と塩化ベンジル 12 g との混合物を 100°C で 3 時間加熱した。溶剤を蒸発させた後に、残分を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分をジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。融点 139~141°C

M. 2 - ベンジル - 5 - (4 - アミノフェニル) テト

ラゾール

化合物Lから、化合物74について記載したのと同様にして製造した。溶剤を蒸発させた後に、残分を酢酸エチル中に溶解させ、この溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ減圧下に濃縮した。濃厚液をシリカにより濾過し、かつ蒸発させた。残分をジエチルエーテルで洗浄し、かつ乾燥させた。融点130~132°C

N. 2-ベンジル-5-(4-ヒドラジノフェニル)テトラゾール

濃塩酸10ml中の亜硝酸ナトリウム1.9gの溶液を、2Nの塩酸20ml中の化合物M6.5gの溶液に緩徐に添加した。次に、これに0°Cで水20ml中の二水和二塩化錫17gを添加した。30分後に、沈殿物を濾別し、塩水で十分に洗浄し、かつ乾燥させた。融点182~185°C

O. 2-エチル-5-(4-ヒドラジノフェニル)テトラゾール

65°Cで、エタノール300mlと水80mlとの混合物中の2-エチル-5-(4-ニトロフェニル)テトラゾール(化合物Lと同様にして製造した)35ミリモルと鉄15gとの混合物を2Nの塩酸10mlを用いて45分間処理した。濾過後に、溶剤を蒸発さ

せた。残分を酢酸エチルで洗浄し、更に精製せずに次の工程で使用した。濃塩酸10ml中の亜硝酸ナトリウム2.2gの溶液を、2Nの塩酸20ml中の上記の残分(2-エチル-5-(4-アミノフェニル)テトラゾール)の溶液に緩徐に添加した。次に、これに0°Cで水25ml中に二水和二塩化錫22gを添加した。30分後に、この混合物をテトラヒドロフランで抽出し、かつ有機溶液を、塩化ナトリウムで飽和した炭酸ナトリウムの溶液で1回洗浄した。有機溶液を炭酸カリウムにより乾燥させ、かつ蒸発させた。残分を、更に精製せずに次の工程で使用した。

商業的実用性

本発明による化合物には、該化合物を工業的に利用可能にする有用な薬理学的特性がある。

選択性環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤(特にタイプ4)として、これらは、一方では、気管支の治療(その拡張作用あるいはまた呼吸

速度増大作用又は呼吸衝動増大作用による気道閉塞の治療)及びその血管拡張作用による拡張性機能障害に適しているが、しかし他方では、殊に障害、特に例えばヒスタミン、PAF(血小板活性因子)、アラキドン酸誘導体、例えばロイコトリエン及びプロスタグラ

ンジン、サイトカイン、インターロイキン、ケモキネス、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン及び γ -インターフェロン、腫瘍壊死因子(TNF)又は酸素遊離基及びプロテアーゼのような媒介物質によって媒介されている気道(喘息の予防)、皮膚、腸、眼、CNS及び関節の炎症性の性質の障害の治療に適している。こうしたことから、本発明による化合物は、低い毒性、良好な腸内吸収(高い生物学的利用能)、治療学的範囲の大きさ及び重大な副作用がないことによって際立っている。

本発明による化合物は、そのPDE抑制特性のために、例えば以下の疾病:種々の原因(気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息)の急性及び慢性の(特に炎症性及びアレルギー性)気道疾患;皮膚病(殊に増殖性、炎症性及びアレルギー性のタイプ)、例えば乾癬(尋常性)、中毒性接触湿疹及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器部の搔痒、円形脱毛症、肥厚性癬痕、円板状エリテマトーデス、小胞性及び拡大性膿皮症、内因性及び外因性アクネ、酒土性座瘡及び他の増殖性、炎症性及びアレルギー性の皮膚疾患;TNF及びロイコトリエンの過剰分泌に基づく疾患、例えば関節炎のタイプの疾患(リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節炎及び他の関節炎症状)、免疫系の疾患(AIDS、多発性硬化症)、ショックのタイプ

(敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性セプシス、毒素ショック症候群及びARDS(成人呼吸窮迫症候群並びに胃腸領域での全身性炎症(クローン病及び潰瘍性大腸炎));上部気道の領域(咽頭、鼻)及び隣接領域(副鼻腔、眼)でのアレルギー性及び/又は慢性の免疫誤反応に基づく疾患、例えばアレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、慢性鼻炎/副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎並びに鼻ポリープ;あるいはまたPDE抑制剤で治療することができる心臓疾患、例え

ば心不全又はPDE抑制剤の組織弛緩作用により治療することができる疾患、例えば拡張性機能障害又は腎結石に関連する腎臓及び尿管の痛痛；並びに中枢神経系の疾病、例えば鬱病又は動脈硬化性痴呆の治療及び予防のために使用することができる治療法としてヒト及び獣医学で使用する事ができる。

更に、本発明は、上記の疾病のいずれかに苦しむヒトを含めた哺乳動物の治療法に関するものである。この方法は、本発明による化合物の1種又はそれ以上の治療作用量及び薬理学的有効量及び許容量を疾病哺乳動物に投与することによって特徴付けられる。

更に、本発明は、疾病、特に上記の疾病の治療及び／又は予防における使用のための本発明による化合物に関するものである。

また、本発明は、前記の疾病の治療及び／又は予防のために採用される医薬品の製造のための本発明によ

る化合物の使用に関するものでもある。

その上更に、本発明は、本発明による化合物の1種又はそれ以上を含有する、前記の疾病の治療及び／又は予防のための医薬品に関するものでもある。

この医薬品は、自体公知及び当業者に慣用の方法によって製造される。医薬品としては、本発明による化合物（＝作用化合物）は、単独又は有利に適当な製薬学的助剤と組み合わせて、錠剤、コーティング剤、カプセル剤、坐剤、貼付剤、エマルジョン、懸濁液、ゲル又は溶液の形で、作用化合物含量が、有利に0.1～95%で採用される。

当業者は、その専門家としての知識により所望の製薬学的処方物に適する助剤に習熟している。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基剤及び他の作用化合物以外に、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、可溶化剤又は浸透促進剤を使用することができる。

また、呼吸器の疾患の治療のためには、本発明による化合物は、有利に吸入によって投与される。このために、該化合物は、パウダー剤（有利に微粉末形）として直接かあるいは該化合物を含有する溶液又は懸濁液を噴霧することによって投与される。製剤形及び投与形に関しては、例えば欧州特許第163965号明

細書中に詳細に記載されている。

皮膚病の治療のためには、本発明による化合物は、特に局所投与に適する前記医薬品の形で投与される。

該医薬品の製造のためには、本発明による化合物（＝作用化合物）は、有利に適当な製薬学的助剤と混合され、更に処理されて、適当な製薬学的処方物にされる。適当な製薬学的処方物は、例えば粉末剤、エマルジョン、懸濁液、噴霧剤、オイル、軟膏剤、脂肪軟膏剤、クリーム剤、ゲル又は溶液である。

本発明による医薬品は、自体公知の方法によって製造される。作用化合物の投薬は、PDEについての慣用量で実施される。従って、皮膚病の治療のための局所投与形（例えば軟膏剤）は、作用化合物を例えば0.1～99%の濃度で含有している。吸入による投与のための用量は、通常一日0.1～3mgである。慣用量は、全身療法（経口又は静脈内）の場合には、0.03～3mg/kgである。

生物学的検査

細胞面上でのPDE 4阻害の検査の場合、炎症細胞の活性化が特に重要である。1つの例は、好中球のFMLP（N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン）-誘導超酸化物であり、これは、ルミノール増幅した化学発光として定めることができる。（Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. "Immunology Series" 57: 47～76,

1992中; Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong))。

化学発光及びサイトカイン分泌及び炎症細胞による前炎症媒介物質、特に好中性顆粒球及び好酸性顆粒球T-リンパ球、単球及びマクロファージの分泌を抑制する物質は、PDE 4を抑制するものである。ホスホジエステラーゼ族のこの同位酵素は、特に顆粒球で代表されている。その抑制は、細胞内の環状AMP濃度の増大、ひいては細胞活性化の抑制につながる。従って、本発明の物質によるP

PDE 4 抑制は、炎症プロセスの抑制の中心的指示薬である。(Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilator therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? *Biochem Pharmacol* 43: 2041~2051, 1992; Thorpy TJ 他、Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 46: 512~523, 1991; Schudt C 他、Zardaverine: a cyclic AMP PDE 3/4 inhibitor. "New Drugs for Asthma Therapy", 379~402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; schudt C 他、Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 34

4: 682~690, 1991; Nielson cp 他、Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leucocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 86: 801~808, 1990; schade 他、The Specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppresses formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology* 230: 9~14, 1993)。

PDE 4 活性の抑制

方法論

活性試験をバウアー (Bauer) 及びシュヴァーベ (Schwabe) の方法により実施した (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193~198, 1980)。この試験において、PDE 反応を、第一段階で実施する。第二段階では、生じた 5' -ヌクレオチドを、ガラガラヘビ (*crotalus Atrox*) からの蛇毒 5' -ヌクレオチダーゼによって開裂させて非荷電ヌクレオチドにする。第三段階では、ヌクレオチドを、イオン交換カラムにより残留非荷電基体から分離する。このカラムから、30 mM のギ酸アンモニウム 2 ml (pH 6.0) を用いて小瓶の中に直接溶

出させ、これに、計測のために、更にシンチレーション液 2 ml を添加する。

以下の化合物については、7.5 を上回る抑制値 [$-\log IC_{50}$ (モル/l) として測定] を計測した。化合物の番号は、実施例の番号に対応している。

化合物 10~33、40、41、50、52~55、57、59~64、66
~73、75~82、84、86、88~111、115、116、118~1
21、123~125

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor and Application No.
 PCT/EP 98/00124

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D237/32 C07D401/06 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | WO 94 12461 A (PFIZER) 9 June 1994 cited in the application see page 77; claims: example 108 ---- | 1,6-9 |
| A | EP 0 634 404 A (RHONE-POULENC) 18 January 1995 see page 18; claims: ----- | 1,6-9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 1998

Date of mailing of the international search report

26/05/1998

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. 5018 Patentstein 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Francis, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 98/00124

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9412461 A | 09-06-1994 | AU 673569 B | 14-11-1996 |
| | | AU 5539694 A | 22-06-1994 |
| | | CA 2150812 A | 09-06-1994 |
| | | CN 1094028 A | 26-10-1994 |
| | | CZ 9501417 A | 15-11-1995 |
| | | EP 0672031 A | 20-09-1995 |
| | | FI 935379 A | 03-06-1994 |
| | | HU 65928 A | 28-07-1994 |
| | | IL 107758 A | 20-11-1997 |
| | | JP 8501318 T | 13-02-1996 |
| | | NO 952178 A | 01-08-1995 |
| | | NZ 257955 A | 28-05-1996 |
| | | PL 309257 A | 02-10-1995 |
| | | ZA 9308978 A | 01-06-1995 |
| EP 634404 A | 18-01-1995 | AU 6735194 A | 27-01-1995 |
| | | BG 98899 A | 31-05-1995 |
| | | BR 9402264 A | 14-03-1995 |
| | | CA 2127933 A | 14-01-1995 |
| | | CN 1103866 A | 21-06-1995 |
| | | CZ 9401679 A | 15-02-1995 |
| | | FI 943317 A | 14-01-1995 |
| | | HU 67328 A | 28-03-1995 |
| | | JP 7165730 A | 27-06-1995 |
| | | PL 304272 A | 23-01-1995 |
| | | SK 82894 A | 08-02-1995 |
| | | ZA 9405095 A | 22-02-1995 |

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. 7 | 識別記号 | F I | テマコード (参考) |
|---|-------|----------------|------------|
| A 6 1 P 17/00 | | A 6 1 P 17/00 | |
| 17/04 | | 17/04 | |
| 17/06 | | 17/06 | |
| 17/10 | | 17/10 | |
| 17/14 | | 17/14 | |
| 29/00 | 1 0 1 | 29/00 | 1 0 1 |
| 37/02 | | 37/02 | |
| 37/08 | | 37/08 | |
| C 0 7 D 401/04 | | C 0 7 D 401/04 | |
| 401/06 | | 401/06 | |
| 403/04 | | 403/04 | |
| 405/04 | | 405/04 | |
| 409/04 | | 409/04 | |
| 417/04 | | 417/04 | |
| (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, M X, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW | | | |
| (72) 発明者 ヘンドリック ティンマーマン オランダ国 フェーエム フォールショテ ン ドゥ サヴォーニン ローマンブラン トスン 3 | | | |
| (72) 発明者 アルミン ハッツェルマン ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルタ ー ヴァル 3 | | | |
| (72) 発明者 ヒルデガルト ボス ドイツ連邦共和国 コンスタンツ フルー アヴェーク 3アー | | | |
| (72) 発明者 ディートリッヒ ヘフナー ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ベート ーヴェンシュトラッセ 5 | | | |
| (72) 発明者 ロルフ ボイメ ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ポール シュトラッセ 13 | | | |
| (72) 発明者 ハンスペーター クライ ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ イム ヴァインベルク 3ペー | | | |
| (72) 発明者 ゲールト ヤン ステルク オランダ国 イェーイェー ユトレヒト スタットホウダースラーン 38 | | | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.